

М. С. Сокурено<sup>1</sup>, С. П. Кречетов<sup>2</sup>, С. А. Олифер<sup>3</sup>,  
И. И. Краснюк<sup>3</sup>, В.В. Кугач<sup>4</sup>, Н. Л. Соловьёва<sup>3</sup>

## ИССЛЕДОВАНИЕ ТЕХНОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ТАБЛЕТОЧНЫХ МАСС И ТАБЛЕТОК РЕСВЕРАТРОЛА

<sup>1</sup>Лаборатория химии пищевых продуктов ФГБУН  
«ФИЦ питания и биотехнологии», г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup>Физтех-школа медицинской и биологической физики МФТИ,  
г. Долгопрудный, Российская Федерация

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России  
(Сеченовский Университет), г. Москва, Российская Федерация

<sup>4</sup>Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет,  
г. Витебск, Республика Беларусь

*В работе представлены результаты первого этапа исследований по разработке состава и технологии таблеток ресвератрола, содержащих 50 мг действующего вещества. Описаны исследования физико-химических и технологических свойств композиции ресвератрола с метил-β-циклодекстрином и аскорбиновой кислотой, обладающей хорошей растворимостью, а также таблеточных масс с различным составом дезинтегрантов. Установлено, что исследуемые составы обеспечивают изготовление таблеток методом прямого прессования. Изучены показатели качества полученных таблеток согласно требованиям ГФ XIV РФ (описание, прочность на раздавливание, прочность на истирание, распадаемость, однородность дозирования). На основании проведенных исследований определены три композиции вспомогательных веществ таблеток ресвератрола для дальнейших исследований.*

**Ключевые слова:** полифенольные соединения, антиоксиданты, ресвератрол, метил-β-циклодекстрин, прямое прессование, вспомогательные вещества.

### ВВЕДЕНИЕ

Полифенолы – биологически активные вещества (БАВ) растительного происхождения, обладающие широким спектром действия, основным из которых является антиоксидантный эффект. В связи с этим их можно использовать для профилактики и борьбы с заболеваниями, вызываемыми окислительным стрессом.

Исследования *in vivo* и *in vitro* показали, что исследуемое нами полифенольное вещество – ресвератрол – обладает гипогликемическим действием и улучшает метаболизм глюкозы [1, 2], снижает уровень холестерина в крови [3, 4], уменьшает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [5], обладает нейропротекторным действием [6]. Исследования противоопухолевой активности ресвератрола демонстрируют его эффективность при различных онкологических заболеваниях – раке пищевода, прямой кишки, молочных желез [7, 8].

В данный момент ведутся разработки лекарственных препаратов на основе

ресвератрола. Проблемой его активного использования является низкая растворимость и, как следствие, плохая биодоступность. В литературе описаны способы улучшения биодоступности ресвератрола методом микро- и наноинкапсуляции, включения в липосомы [9, 10].

Целью данной работы является исследование технологических свойств таблеточных масс и таблеток обладающего улучшенными физико-химическими и технологическими свойствами ресвератрола.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На первом этапе при разработке композиции ресвератрола, обладающей хорошей растворимостью в воде, были использованы следующие компоненты: *транс*-ресвератрол (не менее 99 % основного вещества resVida, DSM, Швейцария); метил-β-циклодекстрин («КемикалЛайн», РФ); метанол, используемый в качестве растворителя («КемикалЛайн», РФ); аскорбиновая кислота, используемая для стабилизации ресвератрола (SigmaAldrich, США).

Полученная композиция содержала 10 % ресвератрола, 2,5 % аскорбиновой кислоты и 87,5 % метил- $\beta$ -циклодекстрина. Метанол отгонялся на ротационном испарителе с вакуумным насосом после полного растворения всех сухих компонентов композиции.

На втором этапе после изучения фармацевтического рынка вспомогательных веществ для создания таблеточных смесей методом прямого прессования нами были выбраны следующие вспомогательные субстанции: крахмал (Россия), Лудипресс® (Ludipress®, BASF, Германия), состоящий из лактозы (93 %), повидона (3,5 %), кросповидона (3,5 %); стеариновая кислота (Acilube®, NitikaPharmaceuticalSpecialities, Индия), лактозы моногидрат и кукурузный крахмал (Starlac®, MEGG LEGroupWasserburgBGExcipients&Technology, Германия); натрия крахмала гликолят (Glycolys®, Roquette, США); маннитол (Pearlitol® 100 SD-Manitol, Roquette, США).

Определение сыпучести, насыпной плотности до уплотнения и после уплотнения проводили в соответствии с ОФС.1.4.2.0016.15 «Степень сыпучести порошков» на приборах для определения сыпучести ERWEKA и насыпного объема ERWEKA [11]. На основании полученных экспериментальных данных рассчитывали индекс Карра и индекс Хауснера [12].

Технологические свойства таблеток ресвератрола исследовали согласно требованиям, указанным в ОФС 1.4.1.0015.15 «Таблетки» ГФ XIV РФ:

- описание (оценку внешнего вида таблеток) осуществляли визуально;
- прочность на истирание определяли согласно ОФС.1.4.2.0004.15 «Истираемость таблеток»;

– распадаемость таблеток исследовали согласно ОФС.1.4.2.0013.15 «Распадаемость таблеток и капсул»;

– прочность на раздавливание оценивали согласно ОФС.1.4.2.0011.15 «Прочность таблеток на раздавливание»;

– однородность дозирования определяли согласно ОФС.1.4.2.0008.15 «Однородность дозирования». Применяли способ №1. Исследования проводили методом ВЭЖХ с диодно-матричным детектированием [11].

Таблетки массой 600 мг диаметром 10 мм получали на ручном таблеточном прессе.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы Microsoft Excel.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для разработки состава таблеток были изучены технологические свойства (сыпучесть, насыпная плотность без уплотнения и при уплотнении) композиции ресвератрола с метил- $\beta$ -циклодекстрином и аскорбиновой кислотой. Установлено, что композиция характеризовалась сыпучестью 7,2 г/с, насыпной плотностью 0,56 г/мл, насыпной плотностью при уплотнении 0,67 г/мл. Согласно научным публикациям, терапевтическая доза ресвератрола варьирует от 20 до 80 мг [13, 14]. Дозировка ресвератрола в исследуемой лекарственной форме составила 50 мг/табл.

Были разработаны 9 составов таблеточных масс ресвератрола, которые представлены в таблице 1. В состав всех таблеток вводили кислоту стеариновую в количестве 1 % от массы таблетки.

В таблице 2 представлены результаты исследований физико-технологических свойств разработанных таблеточных масс.

Таблица 1. – Составы таблеточных масс ресвератрола

Наименование вспомогательного вещества	Ингредиенты на 1 таблетку, мг (m = 600)								
	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Композиция, содержащая 10 % ресвератрола	500	500	500	500	500	500	500	500	500
Лудипресс	94	82	-	-	-	-	-	-	-
Лактозы моногидрат + кукурузный крахмал	-	-	94	82	-	-	-	-	-
Крахмал	-	-	-	-	94	82	-	-	-
Маннитол	-	-	-	-	-	-	94	82	76
Натрия крахмала гликолят	-	12	-	12	-	12	-	12	18
Стеариновая кислота	6	6	6	6	6	6	6	6	6

Таблица 2. – Результаты исследований физико-технологических свойств таблеточных масс ресвератрола

Показатели	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Масса, г	19,48	19,58	19,50	19,32	19,53	19,62	19,48	19,55	19,49
Сыпучесть <sup>1</sup> , г/с*	7,2	7,2	7,3	7,4	7,0	7,1	7,1	7,0	7,0
<sup>1</sup> Стандартное отклонение (δ)	0,721	0,712	0,730	0,762	0,703	0,713	0,714	0,705	0,710
Насыпная плотность без уплотнения, г/мл*	0,55	0,61	0,54	0,59	0,52	0,54	0,54	0,52	0,52
Насыпная плотность после уплотнения <sup>2</sup> , г/мл*	0,69	0,68	0,65	0,66	0,65	0,69	0,67	0,63	0,62
<sup>2</sup> Стандартное отклонение (δ)	0,0169	0,0171	0,0170	0,0168	0,0171	0,0172	0,0169	0,0162	0,0161
Индекс Хауснера	1,25	1,11	1,20	1,12	1,25	1,28	1,24	1,21	1,19
Индекс Карра	20,29	10,29	16,92	10,60	20,00	21,74	19,40	17,46	16,13

Примечание: \*количество повторностей n = 5

Как показали исследования, все разработанные составы вспомогательных веществ обеспечивали хорошую сыпучесть таблеточных масс – от 7,0 до 7,4 г/с. Рассчитанные значения индексов Хауснера и Карра свидетельствовали о том, что таблеточная масса состава 2 (натрия крахмала гликолят с лудипрессом) характеризовалась отличной степенью сыпучести, состава 4 (натрия крахмала гликолят, лактозы моногидрат и кукурузный крахмал) – хорошей, состава 6 (натрия крахмала гликолят с крахмалом) – удовлетворительной степенью сыпучести. Остальные таблеточные смеси (составы 1, 3, 5, 7–9) имели умеренную степень сыпучести. Все полу-

ченные таблеточные массы могут быть использованы для изготовления таблеток методом прямого прессования.

Нами обнаружено, что при давлении прессования 50 кгс /см<sup>2</sup> распадаемость таблеток всех составов превышала 20 мин, что не соответствовало требованиям ГФ XIV РФ [10]. В дальнейшем было принято решение проводить таблетирование при более низких значениях давления прессования: порошковые смеси прессовали в таблетки на ручном таблеточном прессе при давлении 25 кгс/см<sup>2</sup>.

Технологические свойства модельных таблеток ресвератрола представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Технологические свойства модельных составов таблеток и однородность дозирования ресвератрола

Показатели	№ состава								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Описание	Таблетки круглой формы, белого цвета или со слегка желтоватым оттенком. Поверхность гладкая, однородная, с риской								
Прочность на истирание, %	99,1	99,2	98,9	99,7	99,8	99,9	99,3	99,0	99,3
Распадаемость, <sup>1</sup> мин**	17,00	9,00	16,00	18,00	12,00	10,00	14,50	9,00	9,00
<sup>1</sup> Стандартное отклонение (δ)	0,096	0,092	0,099	0,096	0,095	0,099	0,098	0,095	0,099
Прочность на раздавливание, <sup>2</sup> Н***	42	43	62	48	52	65	45	40	38
<sup>2</sup> Стандартное отклонение (δ)	0,580	0,529	0,595	0,561	0,592	0,526	0,545	0,555	0,512
Однородность дозирования, %*	99,8	99,8	99,2	99,6	99,7	99,7	99,5	99,4	99,6

Примечание: \* – % от введенного в состав ресвератрола, погрешность метода определения составляет 10%; \*\* – количество повторностей n = 3. Испытания проводились на 18 таблетках каждого состава; \*\*\* – количество повторностей n = 3. Испытания проводились на 10 таблетках каждого состава.

Согласно проведённым исследованиям, все полученные таблетки имели схожие результаты по показателю «Описание». Лучшее значение прочности на истирание получено для составов № 6, 5 и 4 (истираемость составила 0,1 %, 0,2 % и 0,3 % соответственно). Прочность на истирание таблеток состава № 3 не соответствовала требованиям, указанным в ОФС.1.4.2.0004.15 (истираемость превысила 1 % и составила 1,1 %).

Модельные таблетки ресвератрола составов № 1–8 прошли испытание «Прочность на раздавливание»: при диаметре таблеток 10 мм значения превысили минимально допустимую прочность 40 Н. Наибольшие значения прочности имели таблетки, содержащие натрия крахмала гликолят с крахмалом (состав №6, прочность 65 Н) и лактозы моногидрат с кукурузным крахмалом (состав №3, прочность 62 Н). Таблетки состава № 9 по данному показателю не соответствовали рекомендациям ГФ XIV РФ: их прочность на раздавливание составила 38 Н.

По результатам проведённых испытаний установлено, что лучшую распадаемость разрабатываемых таблеток – 9 минут – обеспечивали смеси дезинтегрантов натрия крахмала гликолята с лудипрессом (состав № 2) и маннитолом (составы № 8 и 9). Приемлемую распадаемость показали модельные таблетки, содержащие в качестве дезинтегрантов композицию натрия крахмала гликолята с крахмалом (состав №6, распадаемость таблеток 10 минут) и крахмал (состав № 5, распадаемость 12 минут).

Не соответствовали требованиям ГФ XIV РФ модельные таблетки, содержащие дезинтегранты лудипресс (состав № 1, распадаемость таблеток 17 мин.), а также разные количества лактозы моногидрата с кукурузным крахмалом (составы № 3 и № 4, распадаемость 16 и 18 минут).

На основании проведенного теста «Распадаемость» для дальнейшего изучения нами отобраны составы таблеток ресвератрола № 2, № 6 и № 8.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для производства таблеток с композицией, содержащей 10 % ресвератрола, метил- $\beta$ -циклодекстрин и аскорбиновую кислоту, подобраны вспомогательные вещества. Показано, что технологические

свойства таблеточных смесей с исследуемыми дезинтегрантами лудипрессом, лактозы моногидратом с кукурузным крахмалом, натрия крахмала гликолятом, крахмалом, маннитолом в различных количествах и сочетаниях друг с другом обеспечивают получение таблеток методом прямого прессования. Определено давление прессования для получения таблеток ресвератрола, распадаемость которых удовлетворяла требованиям ГФ XIV РФ, – 25 кгс / см<sup>2</sup>. Лучшая прочность на раздавливание характерна для композиции ресвератрола с дезинтегрантами натрия крахмала гликолятом и крахмалом (65 Н), а также лактозы моногидратом и кукурузным крахмалом (62 Н). Лучшая распадаемость получена для композиции ресвератрола с дезинтегрантами натрия крахмала гликолятом и лудипрессом (9 минут), натрия крахмала гликолятом и маннитолом (9 минут) и натрия крахмала гликолятом и крахмалом (10 минут). На основании проведенных экспериментов определены составы вспомогательных веществ для дальнейших исследований по фармацевтической разработке таблеток ресвератрола.

### SUMMARY

M. S. Sokurenko, S. P. Krechetov,  
S. A. Olifer, I. I. Krasnyuk, V. V. Kuhach,  
N. L. Solovyova

#### RESEARCH OF TECHNOLOGICAL PROPERTIES OF TABLET MASSES AND RESVERATROL TABLETS

The article presents the results of the first stage of research on the development of the composition and technology of resveratrol tablets containing 50 mg of the active substance. Studies of the physicochemical and technological properties of resveratrol composition with methyl- $\beta$ -cyclodextrin and ascorbic acid, having good solubility, are described as well as tablet masses with different composition of disintegrants. It was established that the studied formulations provide the manufacture of tablets by direct compression. The quality indicators of the obtained tablets were studied according to the requirements of the Pharmacopoeia XIV of Russian Federation (description, crushing strength, abrasion resistance, disintegration, dosing uniformity). Based on the studies conducted, three compositions of resveratrol tablets excipients were determined for further research.

Keywords: polyphenolic compounds, antioxidants, resveratrol, methyl- $\beta$ -cyclodextrin, direct compression, excipients.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Тутельян, В. А. Растительные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия / В. А. Тутельян, Т. Л. Киселёва, А. А. Кочеткова. – М.: Библио-Глобус. – 2016. – 421 с.

2. Chronic resveratrol administration has beneficial effects in experimental model of type 2 diabetic rats / F. G. Souf [et al.]. // *EndocrRegul.* – 2012. – № 46 (2). – P. 83–90.

3. Simental-Mendía, L. E. Effect of resveratrol supplementation on lipid profile in subjects with dyslipidemia: A randomized double-blind, placebo-controlled trial / L. E. Simental-Mendía, F. Guerrero-Romero // *Nutrition.* – 2019. – № 58. – P. 7–10.

4. Resveratrol Anti-Obesity Effects: Rapid Inhibition of Adipocyte Glucose Utilization / C. Carpené [et al.] // *Antioxidants.* – 2019. – № 8 (3). – P. 74.

5. Constant, J. Alcohol, Ischemic Heart Disease, and the French Paradox / J. Constant // *ClinCardiol.* – 1997. – № 20 (5). – P. 420–424.

6. Lange, K. W. Resveratrol, pterostilbene, and dementia. Review Article / K. W. Lange, S. Li // *BioFactors. Special Issue: Resveratrol and Pterostilbene.* – 2018. – № 44 (1). – P. 83–90.

7. Resveratrol and cancer treatment: updates / Z. Jiang [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2017. – № 1403 (1). – P. 59–69.

8. Carter, L. G. Resveratrol and cancer: focus on *in vivo* evidence / L. G. Carter, J. A. D'Orazio, K. J. Pearson // *EndocrRelat Cancer.* – 2014. – № 21 (3). – P. 209–225.

9. Augustin, M. A. Nano- and microen-

capsulated systems for enhancing the delivery of resveratrol / M. A. Augustin, L. Sanguansri, Tr. Lockett // *Annals of the New York Academy of sciences.* – 2013. – V. 1290. – Issue 1. – P. 107–112.

10. Соловьёва, Н. Л. Технологии повышения стабильности полифенольных соединений в лекарственных препаратах (обзор) / Н. Л. Соловьёва, М. С. Сокуренок // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2016. – № 4 (17). – С. 66–75.

11. Государственная фармакопея Российской Федерации, XIV изд. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.femb.ru/feml/>. – Дата доступа: 14.04.2019.

12. Фармацевтическая разработка: концепция и практические рекомендации. Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли / под ред. С. Н. Быковского [и др.]. – М.: Изд-во Перо, 2015. – 472 с.

13. Wenzel, E. Metabolism and bioavailability of *trans*-resveratrol / E. Wenzel, V. Somoza // *Molecular nutrition & food research.* – 2005. – V. 49, № 5. – P. 472–481.

14. Методы анализа минорных биологически активных веществ пищи / В. А. Тутельян [и др.]; под ред. В. А. Тутельяна и К. И. Эллера; Учреждение Российской академии наук Науч.-исслед. ин-т питания РАМН // М.: Династия. – 2010. – 180 с.

### Адрес для корреспонденции:

109240, Россия,

г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14,

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»,

лаборатория химии пищевых продуктов;

тел.: +7 (495) 698-53-60,

e-mail: sokmary@mail.ru,

Сокуренок М. С.

Поступила 10.06.2019 г.